

**FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N°

38

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jacques LE BALLEUR

Né le 9 décembre 1941 à VILLENEUVE SAINT GEORGES (Val de Marne)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

A PROPOS DE DEUX CAS DE NEUROPATHIES PERIPHERIQUES

AU COURS DES DYSGLOBULINEMIES

Président : M. T. TURIAF, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
BICHAT-BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jacques LE BALLEUR

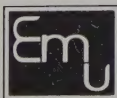
Né le 9 décembre 1941 à VILLENEUVE SAINT GEORGES (Val de Marne)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS DE DEUX CAS DE NEUROPATHIES PERIPHERIQUES
AU COURS DES DYSGLOBULINEMIES**

Président : M. T. TURIAF, Professeur

DITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A mon Père,

Qui m'a permis de faire ces études
médicales et qui, hélas, n'a pu en
voir la fin, je dédie cet ouvrage.

A ma Mère

Qui par son aide et son affection constante m'a permis de mener à bien ces études.

Qu'elle trouve ici un gage de mon affection.

A ma Femme

Qui a été mon plus fidèle soutien en prodiguant à mon égard une tendresse et une affection au dessus de tout éloge.

Puisse-t-elle trouver en l'avenir un remerciement digne de son courage.

A ma Famille et Belle Famille

A mes Amis

A mon Maître,

Le Docteur P. BRETON

Médecin-Chef du Service de Médecine
du Centre Hospitalier de SAINT GERMAIN EN
LAYE

Qui m'a permis de mettre en pratique
les notions théoriques jusqu'ici acqui-
ses et qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de ma reconnaissance.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur T. TURIAF

Professeur de Pathologie Respiratoire
Médecin de l'Hôpital Bichat
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommages respectueux.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

A mes Maîtres à la Faculté

INTRODUCTION

C'est en dehors des signes cardinaux classiques que l'on décrit l'atteinte nerveuse périphérique au cours des dysglobulinémies. Toutefois, devant une polynévrite atypique isolée, chez un sujet ayant dépassé la cinquantaine, on doit évoquer ce diagnostic, après avoir éliminé les autres étiologies et fait pratiquer les quelques examens complémentaires permettant d'ébaucher une classification nosologique.

L'atteinte périphérique évoque, selon le cas, la recherche d'une étiologie toxique (alcool, plomb, arsenic etc...) toxinique (diphthérie par exemple) ou néoplasique et cette dernière est voisine de celle qui fait l'objet de cette étude.

Dans les affections comportant par ailleurs des désordres immunochimiques importants, donc dans les dysglobulinémies, il est possible de constater, soit comme circonstance de découverte, soit au décours de l'évolution, l'apparition de signes nerveux déficitaires au niveau des extrémités. Cette neuropathie est très fréquemment invalidante et associée à l'état déficient et asthénique de ces malades, elle les confine au lit.

Les deux observations faisant l'objet de cette étude illustrent les deux possibilités de voir se développer une neuropathie. Elles montrent cette atteinte au décours des deux principales dysglobulinémies : tout d'abord la maladie de KAHLER qui fut la première décrite et en second lieu la maladie de WALDENSTROM isolée plus récemment. Toutefois avant de commencer leur étude un bref rappel historique des affections envisagées semble nécessaire.

HISTORIQUE

La découverte de la première de ces affections remonte à un peu plus d'un siècle. C'est en 1845 que MAC INTYRE et WATSON publient la première observation d'une malade dont l'individualité repose sur la constatation, par BENICE JONES, de la présence d'un corps étranger dans les urines. Ce corps crée un trouble voisin de celui de l'albumine, mais disparaît par chauffage de l'urine. Il s'agit donc d'une protéine thermolabile, "protéine autre" ou dysprotéine. Cette observation présentée sous le nom de "Mollities et fragilitas ossium", montre les signes généraux, les signes osseux et les principaux signes biologiques du myélome multiple, avec en plus une myélomatose décalcifiante diffuse.

En 1869, KULNEE étudie les caractères de la protéine et lui donne le nom d'albumose de BENICE JONES.

Quatre ans plus tard, VON RUTIZKY découvre le myélome multiple; mais c'est à KAHLER que revient le mérite d'associer ce faisceau de signes et de donner une description complète de l'affection qui portera désormais son nom.

Ensuite, c'est EWALD, qui en 1889, décrit un cas d'affection se traduisant par une tumeur osseuse solitaire, associée à la présence dans les urines de l'albumose de BENICE JONES.

Au début du siècle, WRIGHT décrit la cellule dont la prolifération clonale excessive engendre la maladie : le plasmocyte et vers les années 1920, la pratique du myélogramme permet d'identifier des formes peu évocatrices.

A partir de 1930, MAGNUS LEVY étudie les particularités de l'hyperglobulinémie.

Les manifestations nerveuses ont été signalées et étudiées par V. BASHER et ADAMS en 1958. Auparavant, DAVIDSON et BALSER en 1937 et SCHEINKER en 1938 avaient décrit des formes de la maladie avec atteinte périphérique.

Plus récemment, BOUDIN, PEPIN et BRION en 1961, GARCIN en 1962 et de nombreux auteurs publient des observations qui montrent que dans le cadre même de la maladie de KAHLER, l'atteinte neurologique peut revêtir de nombreux aspects.

En ce qui concerne la seconde de ces affections, c'est en 1944 que WALDENSTROM dans *Acta Medica Scandinavia*, sous le titre "Incipient myelomatosis of essential hyperglobulinemia with fibrinopenia." A new syndrome publie trois observations de ce qu'il croyait être un pré-myélome. L'atteinte neurologique fut décrite par BING, NEEL et FOG, à propos de deux malades présentant des signes sensitifs, des signes pyramidaux et histologiquement une infiltration lymphoïde de la moelle et des méninges.

En 1958, GARCIN, MALLARME, HARTMANN et RONDOT décrivent la forme névritique de la maladie.

III - ETUDE CLINIQUE DES DEUX MALADIES

Les deux cas de neuropathies périphériques que nous rapportons ici, apparaissent dans le cadre d'un myélome multiple, en ce qui concerne la première observation; dans celui d'une macroglobulinémie de WALDENSTROM pour la seconde.

Ces deux malades ont été hospitalisés dans le Service de Monsieur le Docteur BRETON, au Centre Hospitalier de Saint Germain en Laye. Avant toutefois d'exposer les faits, nous pensons qu'un rappel clinique général n'est pas inutile.

A - MALADIE DE KAHLER

Tout d'abord en ce qui concerne le Myélome (OLMER) la fréquence de l'affection représente 16 % des tumeurs du tissu réticulo-endothélial et de 16 à 34 % des tumeurs osseuses primitives selon les auteurs. Quant au sexe la prédominance, sans être franchement masculine, est quand même plus importante dans ce dernier. Dans 80 % des cas, cette maladie est diagnostiquée après 40 ans, le pic maximum de fréquence se situant entre 45 et 70 ans. Quelques cas rarissimes ont été décrits avant 40 ans. Cette affection n'a pas de répartition géographique ni même de terrain particulier; on ne connaît pas non plus de causes favorisantes. Quelques associations morbides peuvent se voir, mais ne sont guère significatives.

Les signes de début sont polymorphes, peu évocateurs, voire trompeurs, et le diagnostic peut errer longtemps. Ce sont d'abord des douleurs lombaires ou thoraciques dans près de la moitié des cas. A une fréquence à peu près égale, la maladie peut débiter par une atteinte de l'état général, atteinte importante, comme dans toutes les affections malignes, avec amaigrissement, asthénie, fragilité plus grande aux infections. Dans la maladie de KAHLER les fractures peuvent être révélatrices dans environ 10 % des cas. Ailleurs une tumeur osseuse attirera l'attention.

Nous signalerons encore la possibilité d'un début sous forme de pneumopathie ou encore de syndrome hématologique avec anémie agranulocytose, rarement des cas de syndrome hémorragique.

Enfin les manifestations neurologiques sont révélatrices de l'affection dans 7 % des cas environ.

Ces signes de début devront, par leur persistance, par leur peu de sensibilité à une thérapeutique banale et surtout par leur apparition chez un sujet de 50 ans et plus, faire envisager le diagnostic.

La maladie à la période d'état, se caractérise par une atteinte de l'état général et ceci à une fréquence importante, puisque nous la retrouvons dans 80 % des cas.

Signes généraux : une asthénie très importante pouvant confiner le malade au lit. L'anorexie est aussi fréquente, elle est globale et rarement élective pour les graisses; elle peut s'accompagner de nausées, de vomissements, de gastralgies. L'amaigrissement est important, comme dans toutes les affections malignes, il peut atteindre 8 à 10 kg. La fièvre relativement fréquente prend l'allure d'une pyrexie modérée, parfois ectique, intermittente, ondulante ou continue.

Aspect du sang: visqueux, il se gélifie à froid et reprend un aspect normal à la température de 37°, ceci signant la présence en son sein de protéines anormales : les cryoglobulines.

L'anémie est moyenne et des chiffres de 2 à 3 millions sont constants, mais au cours de l'évolution elle s'aggrave, traduisant l'envahissement médullaire. Cette anémie est normochrome et normocytaire. Quelques cas d'anémie hémolytique avec test de COOMBS positif ont été publiés. On note aussi dans les signes hématologiques la formation de rouleaux érythrocytaires.

Quant aux leucocytes, ils sont parfois fort nombreux, parfois fort rares, revêtant soit l'aspect d'une polynucléose ou d'une mononucléose. Lorsque la leucopénie prédomine, elle confine à la neutropénie. Sur cette lame, nous remarquerons encore la présence d'éléments myéloïdes immatures (entre 10 et 40 % selon les auteurs), mais surtout la présence de nombreux plasmocytes dans le sang circulant.

Le chiffre des plaquettes est normal ou peu diminué. L'étude de la crase sanguine montre des tests de coagulation, un taux de prothrombine, normaux; par contre le temps de saignement peut être augmenté; un signe du lacet peut être retrouvé si une thrombopénie apparaît.

Lors d'une exposition au froid des manifestations circulatoires périphériques apparaissent, il s'agit de modification de couleur de la peau rappelant celle du syndrome de RAYNAUD; ces troubles peuvent être rattachés à un ralentissement circulatoire, celui-ci étant dû à la viscosité anormale du sang, à la formation de rouleaux érythrocytaires ou à l'amyloïdose.

En fonction de ces signes on a pu décrire les formes cliniques suivantes : soit formes apyrétiques ou au contraire avec fièvres d'allure septicémique et dont l'évolution est très rapide, soit formes anémiques, ou rares formes hémorragiques.

Le syndrome ostéomédullaire fait partie de l'observation initiale, il se traduit par des douleurs et il est présent dans 75 à 90 % des cas. Ce sont des douleurs d'érosions qui généralement sont localisées, assez fixes, douleurs vagues, sourdes, lancinantes, profondes, spontanées, d'intensité variable et dont le caractère primordial est la résistance aux antalgiques. Calmées par le repos elles peuvent s'atténuer ou disparaître, mais bien souvent on note une exacerbation nocturne.

D'autres types sont plus typiquement d'origine neurologique, soit névralgiques, soit douleurs pouvant être rattachées au syndrome neurologique.

Cliniquement les tumeurs osseuses sont moins fréquentes; érodant l'os, soulevant le périoste, elles sont de surface lisse et régulière; leur consistance est ferme et élastique, sans adhérence aux plans superficiels. Classiquement, elles donnent la sensation d'une crépitation fine, leur taille est variable, enfin on observe plusieurs localisations : os plats ou au niveau des os hématopoïético-formateurs.

Nous signalerons aussi les fractures spontanées, cliniquement latentes, fréquentes au niveau des vertèbres où elles réalisent les fractures tassement.

Le syndrome radiologique osseux revêt un grand polymorphisme : ce sont des nodules, on les retrouve au niveau du crâne, du rachis, du pelvis, des côtes, des os longs : humérus, fémurs, des os de la ceinture scapulaire, du sternum. Nous aurons sur les clichés des images de lyse : zones radiotransparentes multiples et disséminées dans les os avec disparition de toute trabéculatation, découpées à l'emporte-pièce, réalisant l'aspect d'un os vermoûlu (de SEZE). Parfois les zones de lyse sont à contours polycycliques. Les diagnostics que l'on peut envisager devant de telles images recouvrent les métastases, les tumeurs à myélopaxes, les kystes osseux ou hydatiques, les tumeurs d'EWING. Ailleurs se rencon-

trent des images de décalcification diffuse (myélomatose décalcifiante de WIEMBACH et LIEVRE). Ces deux aspects peuvent être associés pour réaliser des formes mixtes de lyse et d'ostéoporose.

Le substratum anatomique et cytologique de la maladie de KAHLER, dont la preuve est donnée par le myélogramme, est constitué de plasmocytes.

Le plasmocyte est une cellule dont le diamètre est d'environ 15 microns; le noyau est rejeté à l'un des pôles de la cellule, son diamètre est perpendiculaire à l'axe de la cellule. En périphérie du cytoplasme on note une hypercoloration bleutée et un halo plus clair autour du noyau. Dans cette préparation les plasmocytes sont normaux mais leur nombre est exagéré (supérieur à 10 % dans un médullogramme constitue un chiffre pathologique).

L'étude des frottis en immunofluorescence montre que les plasmocytes sécrètent un antigène anormal.

Au microscope électronique ce plasmocyte présente tous les éléments constitutifs d'une cellule sécrétoire : en effet ribosomes, appareil de GOLGI et ergastoplasme y sont très développés.

Le syndrome biologique porte essentiellement sur les protéines plasmatiques, celles-ci sont très perturbées dans cette dysglobulinémie monoclonale à la fois quantitativement et qualitativement. La protidémie totale est augmentée. Qualitativement la production par une population génétiquement homogène d'une para-protéine caractérise la maladie. Cette protéine est remarquable par son homogénéité qui se traduit par une migration en bande étroite à l'électrophorèse, et par ses propriétés immunochimiques. Ces dernières permettent d'en individualiser plusieurs types. Dans les myélomes, la protéine monoclonale est fréquemment une γ G protéine ou une γ A et moins fréquemment une γ D. Ces protéines monoclonales ont généralement un seul type de chaîne légère représentant la molécule entière. Lorsque la protéine monoclonale est formée de cette chaîne, c'est une protéine de BENICE JONES. Cette chaîne, soit K soit λ (associée sous forme de dimère K λ) est présente dans les urines et dans le sérum. Le sérum voit ses constantes physiques modifiées. La viscosité principalement est augmentée et l'association fréquente à une cryoglobuline fait apparaître une lactescence du sérum à froid. Le trouble crée par l'albumose de BENICE JONES disparaît par chauffage des urines; on peut aussi effectuer sur cette protéine les examens cités ci-dessus.

Le syndrome extra-osseux myélomateux est sous la dépendance de l'infiltration plasmocytaire. Elle intéresse surtout le rein où l'on recherchera une atteinte tubulaire de type néphrotique. La complication amyloïde se voit aussi, elle associe une infiltration

cutanée, une grosse langue, une diarrhée et la biopsie rectale apporte le diagnostic.

Les complications neurologiques, qui seront développées après la présentation des deux observations, sont soit d'origine strictement myélomateuse, soit résultent de la compression nerveuse par des proliférations tumorales, ou encore sont la conséquence de fractures (fractures tassement des vertèbres en particulier). L'installation de ces complications neurologiques est variable, brutale ou lentement progressive; elles aboutissent à une impotence fonctionnelle compliquée encore par des troubles sphinctériens. Peu de choses sont à leur origine : un traumatisme même mineur, une ponction lombaire. Les paraplégies par compression sont de pronostic grave. Mais nous reprendrons ceci à la suite des deux observations qui font l'objet de cette étude.

- OBSERVATION N° 1

Mlle L... R, âgée de 69 ans entre dans le service du Docteur P. BRETON, au Centre Hospitalier de Saint Germain en Laye, le 13 juillet 1970, pour paralysie de la corde vocale gauche, adénopathie hilaire gauche et opacité avec rétraction du lobe inférieur gauche, sur un cliché thoracique. Ceci avec comme seule atteinte biologique une vitesse de sédimentation très élevée. Toutefois, auparavant, quelques symptômes avaient inquiétés Mlle L. En janvier 1970, tout d'abord, un épisode viral avec pyrexie rebelle, puis en avril les oreillons. C'est à partir de cette affection qu'un amaigrissement important apparaît, amaigrissement rapidement progressif, pouvant être chiffré à 15 kg en trois mois. Au cours de cet épisode Mlle L., remarque une transformation de sa voix avec une baisse importante confinant à l'aphonie. Un autre épisode orientant vers une affection maligne, est l'apparition d'un prurigo débutant à la face et s'étendant vers le thorax. A cette date (juin 1970) aucune douleur n'est apparue. Au total, on note une dysphonie sans atteinte anatomique du larynx et une paralysie de la coupole gauche, soit une paralysie par atteinte isolée du nerf récurrent gauche et du nerf phrénique. Il n'y a pas d'autre atteinte neurologique. La vitesse de sédimentation est élevée (au dessus de 100 mm à la première heure), et l'on note aussi une altération de l'état général.

Peu de temps après, Mlle L. se plaint d'avoir au niveau de la jambe gauche "des difficultés à marcher", avec troubles sensitifs, comparant sa marche avec celle que l'on peut avoir "en marchant dans la neige".

Au début de l'hospitalisation l'altération de l'état général prédomine, avec un fébricule aux environs de $37^{\circ}6, '38^{\circ}$, et une asthénie importante, le moindre effort occasionnant une dyspnée.

L'examen cardiaque ne montre pas d'anomalie tant sur le plan clinique qu'électrique, en particulier une fréquence cardiaque à 77 par minute et un rythme sinusal.

Sur le plan pulmonaire, on note une toux sèche et persistante de type irritatif, une dyspnée, mais pas de signe stéthacoustique.

Une douleur inter-costale, sous-mamelonnaire gauche apparaît parfois, lancinante et de périodicité variable; elle résiste aux antalgiques banaux.

L'examen abdominal, génital, des aires ganglionnaires, des fosses lombaires, ne montrent pas d'anomalie.

Examen neurologique : la force musculaire est diminuée au niveau des deux membres inférieurs, sans atrophie musculaire nette, tout au moins au début de l'hospitalisation. Le déficit prédomine malgré tout à la jambe gauche. La tonicité musculaire est normale. La coordination des mouvements ne montre pas d'anomalie tant au niveau des membres inférieurs que des membres supérieurs. On ne retrouve ni adiadococinésie, ni signe de ROMBERG.

- Réflexes ostéo-tendineux :

	Membre inférieur droit	Membre inférieur gauche
Rotulien	+	+
Achilléen	-	-
	Membre supérieur droit	Membre supérieur gauche
Bicipital	+	+
Tricipital	+	+
Stylo-radial	-	+
Cubital	-	+

Il n'y a pas de modification du réflexe naso-palpébral.

Le réflexe cutané-plantaire est en flexion aussi bien du côté droit que du côté gauche.

La sensibilité profonde est conservée; quant à la sensibilité superficielle tactile, elle est très diminuée aux extrémités distales, la sensibilité douloureuse et thermique l'étant un peu moins. Il n'y a pas de douleur à la pression des masses musculaires des mollets.

Peu de troubles trophiques en ce début d'évolution, ils apparaîtront plus tard. Enfin il n'y a pas de trouble sphinctérien.

Sur le plan neurologique, l'évolution va se faire dans le sens d'une augmentation des signes, et fait important, à la constitution en quelques semaines d'une atteinte distale nette au niveau de la main droite, ainsi qu'au niveau des jambes, atteinte distale qui se traduit par une abolition des réflexes ostéo-tendineux, par une diminution marquée de la force musculaire de l'extenseur du gros orteil et par une amyotrophie de la loge antéro-externe de la jambe gauche. Au niveau du membre supérieur, on verra se constituer une amyotrophie nette de l'éminence gauche et thénar droite, ainsi qu'une baisse importante de la force musculaire au niveau du pouce. Sur le plan de l'atteinte phrénique, les signes sont restés stationnaires, c'est-à-dire une paralysie de la coupole gauche du diaphragme et une dysphonie due à l'atteinte de la corde vocale gauche.

Devant ce tableau, chez une femme de 69 ans, les examens complémentaires ont permis d'établir le diagnostic, les arguments cliniques en faveur du myélome devant être contrôlés par les examens suivants :

- la vitesse de sédimentation :
 - . 128 mm à la première heure,
 - . 137 mm à la 24e heure.

- la numération formule sanguine de départ, alors qu'aucune chimiothérapie spécifique n'a été entreprise, montre : une anémie modérée (3.400.000 globules rouges), une légère hypochromie (9,3 %). Le chiffre des leucocytes est de 3.300 répartis ainsi :

. polynucléaires neutrophiles :	42 %
. polynucléaires éosinophiles :	1 %
. lymphocytes :	55 %
. monocytes :	2 %

Le 16 juillet 1970 : une ponction sternale a été pratiquée : l'os est de dureté normale, le suc médullaire abondant est riche en volumineux grumeaux. La densité cellulaire globale des pré-

parations est moyenne, avec des lipocytes en nombre normal. L'équilibre cytologique de cette moelle s'avère d'emblée profondément perturbée par une infiltration plasmocytaire de type myélomateux, atteignant plus de 90 % en certains endroits. En conclusion, le secteur médullaire intéressé par cette ponction est le siège d'une infiltration plasmocytaire myélomateuse évoquant une maladie de KAHLER.

L'équilibre ionique du sérum est peu atteint.

Le taux des phosphatases acides et alcalines est normal.

L'électrophorèse des protéines montre une hyper-protidémie s'élevant à 118 g par litre et comprenant :

- 32 % d'albumine,
- 3 % d'alpha 1 globuline,
- 11 % d'alpha 2 globuline
- 10,5 % de beta globuline
- 43,5 % d'un pic constitué de γ globulines normales et anormales.

L'immunoélectrophorèse pratiquée à l'hôpital Lariboisière, montre par rapport au sérum humain normal, une diminution des immuno-globulines normales. La présence d'un arc para-protéinémique très important, présentant une double courbure dont l'antigénicité est celle d'une γ G globuline. L'albumine est diminuée.

En conclusion cette immunoélectrophorèse est en faveur d'une image de γ G myélome.

Le teste de SIA est positif à 20°, mais négatif à 37°, ce qui évoque la présence de cryoglobulines.

Les tests urinaires : il n'y a pas d'albumine vraie, mais la recherche de protéines de BENCE JONES est positive.

Les tests rénaux : le test à la phénol-sulfo-phtaléine est perturbé. Le premier échantillon à 15 minutes est à 14 %, le deuxième à 70 minutes ne dépasse pas 23%.

Le test d'ADDIS-HAMBURGER est lui aussi perturbé, le nombre des hématies par minute est évalué à 918.000 et 115.000 leucocytes sont retrouvés pour un volume de 153 ml émis en 180 minutes.

La clearance de la créatinine est à 67,5 ml par minute.

La thérapeutique, ALKERAN (MEPHALAN), ayant été instituée, il a fallu surveiller fréquemment la formule leucocytaire et la formule thrombocytaire. Ces différents examens ont montré certes une baisse sensible de ces deux lignées, mais avec en pourcentage une diminution du nombre des cellules mononucléées.

Par ailleurs, étant donnée l'image d'adénopathie hilare, une bronchoscopie a été pratiquée dans le service de pneumophthysiologie, et montre : une image de paralysie de la corde vocale gauche, une trachée normale, un éperon trachéo-bronchique mince et médian.

A droite, aucune anomalie n'est à signaler.

A gauche par contre, la muqueuse est épaissie, irrégulière, peu hémorragique, sur tout le parcours de la lobaire inférieure avec épaississement des éperons qui sont durs à la pince, la mobilité est diminuée. Une biopsie de l'éperon de NELSON est pratiquée : c'est un assez gros fragment de cartilage, accompagné par un petit fragment de muqueuse à revêtement pluri-stratifié, dont le chorion contient plusieurs glandes séreuses. Ce chorion est par ailleurs infiltré par des éléments lympho-plasmocytaires. Il n'y a pas de signe de dégénérescence maligne.

Des examens radiologiques sont pratiqués : le cliché thoracique de face montre une adénopathie hilare gauche avec une opacité péri-bronchique, une rétraction du lobe inférieur, une ascension de l'hémi-diaphragme gauche signant la paralysie phrénique du même côté.

Les clichés osseux permettent de noter une déminéralisation diffuse et au niveau du crâne, une volumineuse lacune sans condensation périphérique, sans structure visible à l'intérieur et dont les contours sont assez réguliers. De nombreuses petites lacunes à l'emporte-pièce sont régulièrement réparties sur toute la superficie de la voûte crânienne. Au niveau vertébral, la déminéralisation est toujours très importante et un tassement de L4 est objectivé. Enfin au niveau des fémurs, de petites lacunes à l'emporte-pièce prédominent à la partie inférieure et réalisent un fin semis. Les autres pièces squelettiques ne sont pas touchées.

Evolution : L'asthénie, les phénomènes douloureux, le syndrome neurologique, constituent le fond du tableau. La thérapeutique instituée a permis toutefois d'obtenir au niveau neurologique et algique une stabilisation, mais l'agressivité de la thérapeutique a laissé apparaître des phénomènes secondaires infectieux, dont le dernier au mois d'octobre, une candidose, fut fatale.

Sur le plan neurologique, les paralysies récurrentielle et phrénique ne se sont pas étendues. Les manifestations névritiques se sont localisées à la limite distale des membres, principalement au membre inférieur gauche. Sous l'action du traitement associant la corticothérapie et le MELPHALAN d'une part, les antalgiques et la kinésithérapie d'autre part, nous avons assisté à la récupération lente, surtout au niveau de la main.

Au total, cette observation rapporte une maladie de KAH-LER particulière par son mode de début. En effet, le premier trouble ayant amené Mlle L. à consulter, traduisait une atteinte récurrentielle gauche en rapport avec une compression par un phénomène expansif lymphoplasmocytaire. Par la suite s'est constitué le syndrome multinévritique complet qui est plus fréquent dans les manifestations neurologiques des dysglobulinémies.

oOo

B - MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM

Comme nous l'avons dit dans le chapitre historique, c'est l'observation de trois malades qui a permis à J. WALDENSTROM de décrire une hyperglobulinémie essentielle, différente du myélome et qui depuis porte son nom.

Son premier malade, un homme de 60 ans, avait un syndrome hémorragique (épistaxis répétées, hémorragies rétinienes), la vitesse de sédimentation était très accélérée (supérieure à 120 mm à la première heure) il avait noté une hyper-gammaglobulinémie à 61 g/l et un myélogramme infiltré de 60 % de lymphocytes.

Le second d'âge identique, était anémique, avait des adénopathies, des épistaxis, une amblyopie, la vitesse de sédimentation était à 150 mm et la sérum-globuline à 102 g/l. Le myélogramme montrait 90 % de lymphocytes.

Le troisième, toujours un homme du même âge, asthénique et anémique présentait des examens complémentaires voisins.

Sur le plan de la fréquence, la macroglobulinémie de WALDENSTROM est plus rare que le myélome, environ 1/3. Le terrain est constitué en majorité par le sexe masculin et l'âge moyen est d'environ 60 ans.

Les signes généraux se regroupent ainsi : asthénie, pâleur, sont retrouvées dans 75 % des cas; l'amaigrissement, les hémorragies les suivent avec épistaxis et gingivorragies. Les manifestations nerveuses viennent ensuite. Par contre les infections répétées sont plus rares que dans le myélome, mais ne sont pas exceptionnelles. Il reste un certain nombre de cas, où l'affection est absolument asymptomatique et ne se révèle que par un examen de laboratoire.

Les signes physiques sont parfois observés; il s'agit d'une hépato-splénomégalie modérée, débordant peu sous les fausses côtes et d'une polyadénopathie faite d'éléments habituellement petits, siégeant dans les aires superficielles.

L'hyperglobulinémie peut se manifester dans près de 50 % des cas par des anomalies du fond d'oeil, examen au cours duquel des hémorragies rétiniennes, des micro-anévrysmes, la stase

veineuse, prennent un aspect très particulier de segmentation du courant sanguin dans les veines dilatées et tortueuses; cet ensemble d'observations ophtalmologiques étant regroupé sous le générique de "fundus proteanaemicus" de BERNEAUD, KOTZ et JAHNKE.

Les manifestations nerveuses sont très variées, atteinte du neurone périphérique bien sûr, mais aussi atteinte centrale avec hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée et leurs complications propres.

Les autres signes physiques sont beaucoup plus rares et sont très nombreux : purpura pétéchial, lésions cutanéomuqueuses, affections pulmonaires, affections osseuses exceptionnelles faites de lacunes pseudo-myélomateuses, ayant pûes être observées et correspondant vraisemblablement à des îlots d'infiltrats lymphocytaires.

Sur le plan sanguin, l'augmentation de la vitesse de sédimentation est un signe très important et les chiffres obtenus à la première heure sont souvent à plus de 100 mm. Nous accorderons une place voisine à la formation de rouleaux érythrocytaires. Une anémie normochrome, normocytaire, inférieure ou égale à 3.000.000 de globules rouges s'observe dans la majorité des cas, mais dès que la participation hémorragique devient prépondérante, elle se transforme en anémie hypochrome et hyposidérémique.

Dans le cas de l'anémie normocytaire, on peut distinguer une anémie hémolytique, avec test de COOMBS positif ou non, attestée par une nette diminution de durée de vie des hématies ou une anémie hypoplasique par érythropoïèse inefficace, avec selon le cas moelle pauvre ou riche en érythroblastes; ou bien encore, fausse anémie par dilution, dont la fréquence est méconnue car le volume globulaire n'est pas systématiquement mesuré.

Les leucocytes sont peu fréquemment touchés dans leur nombre, toutefois on note une légère leucocytose ou une leucopénie souvent associée à une pancytopénie. La thrombocytopénie n'est pas habituelle et des chiffres d'environ 150.000 plaquettes ne sont pas dépassés, bien que les hémorragies soient très fréquentes dans la macro-globulinémie de WALDENSTROM.

Le myélogramme est anormal et montre une infiltration lympho-plasmocytaire faite de petits lymphocytes pauvres en cytoplasme (lymphocytes plasmocytoïdes de ROHR), de plasmocytes vrais en proportion variable mais ne dépassant jamais 15 %, les lymphocytes plasmocytoïdes pouvant envahir la moelle à 90 %. Des études au microscope électronique montrent que, quelque soit le type cellulaire, le réticulum endoplasmique est fortement augmenté, les lymphocytes se comportant alors comme des plas-

mocytes fonctionnels. Mais le myélogramme est parfois pauvre, pauci-cellulaire, et la biopsie médullaire, plus riche, montre une infiltration lympho-plasmocytaire nette avec soit infiltrat nodulaire soit répartition diffuse.

Une autre biopsie peut être faite si l'attention se porte sur les adénopathies. Sur le plan anatomique le ganglion présente une hyperplasie lymphoïde envahissant la capsule et effaçant très souvent l'architecture folliculaire. La trame réticulinique est conservée et les cellules ont le même aspect que dans la moelle osseuse. Les cellules lymphoïdes ont un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique et les infiltrats de mastocytes sont fréquents (LE BEUX et GANTER). Le matériel P.A.S. + est assez souvent retrouvé dans le cytoplasme, le noyau et en dehors de la cellule; il représente la macro-globuline.

La biologie apporte des renseignements capitaux et la macro-globuline de WALDENSTROM n'est pas différente des immuno-globulines M normales (poids moléculaire élevé 900.000, constante de sédimentation 19 S) et le taux sérique d'immunoglobuline M doit atteindre au moins 5 g. pour mille, pour que l'on puisse parler de maladie de WALDENSTROM.

L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse, examens biologiques de pratique courante permettent d'établir le diagnostic.

L'électrophorèse montre l'existence d'un pic étroit dans la région des beta 2-globulines. L'immuno-électrophorèse utilise les immuns sérums spécifiques anti-immunoglobuline M, elle permet d'affirmer la nature macroglobulinémique de l'immunoglobuline pathologique en montrant un trait de précipitation situé près du réservoir central.

L'électrophorèse en gel d'amidon montre que l'immuno-globuline pathologique diffuse peu ou pas, ce qui confirme son poids moléculaire élevé.

L'ultra centrifugation analytique du sérum est susceptible d'apporter des renseignements chiffrés sur la quantité de macro-globuline contenue dans le sérum. Parmi les autres examens biologiques utiles pour préciser la nature de l'immunoglobuline M, le test de SIA est souvent positif, ce qui signe la nature euglobulinique de l'immunoglobuline M. Mais ce test n'est ni constant ni spécifique.

La macroglobuline peut avoir des propriétés particulières : sur le plan physico-chimique, elle précipite souvent de façon irréversible à 56° et dans ce cas, il s'agit d'une pyroglobuline. Plus rarement, elle précipite au froid et dans ce cas, c'est une cryoglobuline.

Dans la maladie de WALDENSTROM la recherche d'une cryoglobuline doit être systématique car sa présence peut expliquer une vitesse de sédimentation normale.

La recherche d'une protéinurie est systématique ainsi qu'il est de règle dans toute dysglobulinémie; toutefois celle-ci est plus rare que dans le myélome, mais elle peut malgré tout se voir.

Les tests fonctionnels hépatiques sont normaux, même en présence d'une hépatomégalie (dans l'observation présentée, ces tests ont été perturbés en fin d'évolution en raison d'une affection intercurrente, due à la baisse des réactions immunitaires, affection qui fut, hélas, fatale).

La viscosité sanguine est accrue, atteignant parfois cinq fois la viscosité normale. Cette hyperviscosité joue un rôle certain dans la genèse des complications et principalement dans les accidents atteignant le neurone périphérique.

Le plus fréquemment la durée moyenne de l'évolution est de cinq ans. Elle est entrecoupée de poussées thermiques et de manifestations hémorragiques, avec en fond l'asthénie et l'anémie.

Les complications nerveuses sont dans ce type évolutif fréquentes. Souvent l'exitus de ces malades est dû à une poussée d'insuffisance cardiaque congestive.

Plus rares sont les complications rénales.

Ailleurs l'affection longtemps bien tolérée pendant des années, se décompense brutalement.

Dans sa thèse, A. BASCH signale deux formes rares mais particulièrement graves de maladie de WALDENSTROM. Une forme plasmocytaire et une forme réticulo-sarcomateuse caractérisée par deux proliférations lymphocytaire et plasmocytaire ou réticulo-dystrophique. Ces formes posent des problèmes théoriques importants notamment, celui d'une réponse immunologique anormale, associée à un processus malin réticulaire, cette réponse se traduisant chez des sujets peut être génétiquement prédisposés, par la sécrétion de la protéine monoclonale.

A côté de ces cas l'évolution asymptomatique se résume dans 5 % des cas à un trouble biologique pur.

Avant que l'on ait l'électrophorèse de nombreux problèmes diagnostiques peuvent se poser. Mais l'essentiel est de savoir de-

mander cet examen et ceci, non seulement devant une accélération de la vitesse de sédimentation, mais aussi devant des tableaux cliniques aussi différents qu'une hépato-splénomégalie, des troubles hémorragiques, ou un syndrome neurologique. La seule discussion diagnostique a lieu devant un pic étroit de globulines à l'électrophorèse. On discutera alors la leucémie lymphoïde chronique qui se présente sous un aspect clinique identique, cependant l'hyperlymphocytose sanguine est exceptionnellement très importante dans la macroglobulinémie, et seules les formes aleucémiques des leucémies lymphoïdes chroniques peuvent faire hésiter. La maladie de KAHLER réalise quant à elle, un pic étroit à l'électrophorèse, pic d'hyperglobulinémie d'aspect monoclonal. Mais son tableau clinique, classiquement très différent est dominé par les signes osseux et rénaux, l'infiltration plasmocytaire de la moelle, plasmocytes d'ailleurs fortement modifiés et enfin, l'immunoélectrophorèse qui permet le diagnostic des rares cas de macroglobulinémie de WALDENSTROM avec infiltrats plasmocytaires. Toutefois de rares observations d'association myélome macroglobulinémie ont été publiées.

Quant à la maladie des chaînes lourdes récemment décrite par FRANKLIN et coll., elle donne un tableau clinique voisin, avec hépato-splénomégalie, mais le diagnostic est lié à une étude immuno-chimique fine, à la fois dans le sang et dans les urines.

Ces problèmes envisagés, nous allons rapporter le deuxième cas qu'il nous a été permis d'observer.

- OBSERVATION N° 2 -

Monsieur L...G, âgé de 72 ans, entre dans le service du Docteur P. BRETON, le 27 avril 1970, pour une asthénie et un état anémique intense évoluant depuis le mois de novembre 1969, date à laquelle il se plaint de "faiblesse, avec essoufflement à la marche". On note une apparition simultanée de troubles de la vue, avec une impression de voile devant les yeux, une hémarthrose spontanée du genou, et épistaxis fréquentes de durée relativement courte. Au début de l'année 1970, à l'occasion d'une affection grippale, le médecin traitant de Monsieur L... fait pratiquer une numération formule sanguine; celle-ci montre une légère anémie (3.950.000 globules rouges, 8.000 leucocytes, dont 25 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % de polynucléaires éosinophiles et parmi les cellules mononucléées 7 % de monocytes et 67 % de lymphocytes).

Jusqu'en avril 1970, le malade n'est plus suivi. Mais les perturbations globulaires se précisent, une nouvelle numération formule sanguine est pratiquée : l'anémie s'est accentuée (1.300.000

globules rouges) les leucocytes sont maintenant très augmentés (25.000 globules blancs dont 8 % de polynucléaires neutrophiles et 89 % de lymphocytes). L'hospitalisation est alors décidée.

Monsieur L... G., ne présente pas d'antécédents médicaux ni chirurgicaux particuliers, on ne note pas non plus d'affection génétiquement transmissible dans la fratrie.

A l'examen d'entrée on est frappé par la pâleur intense avec un discret ictère sub-conjonctival traduisant l'anémie. A l'inspection, on remarque des taches purpuriques rouges sombres, peu nombreuses, siégeant aux bras et dans le dos.

L'examen cardio-vasculaire permet d'entendre à l'auscultation un souffle systolique, audible dans tout le précordium et dont l'intensité est telle que le premier bruit en est masqué. Ce souffle n'irradie pas. Le rythme cardiaque est sinusal, sa fréquence est de 75, les pouls périphériques sont tous perçus.

L'examen pulmonaire est normal.

En dehors d'une discrète splénomégalie, il n'y a aucun signe abdominal et en particulier le foie est de volume normal.

Pas de signes rénaux ou urinaires.

L'examen neurologique est normal, il n'y a pas d'altération de la force musculaire, les réflexes ostéo-tendineux sont un peu vifs, symétriques, tant aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. Les réflexes cutanés plantaires sont en flexion, les réflexes cutanés abdominaux sont présents. La sensibilité est normale.

Les aires ganglionnaires sont libres de toute adénopathie.

Les examens complémentaires pratiqués à cette date comprennent :

- une vitesse de sédimentation modérément accélérée (35 mm à la première heure, 75 mm à la seconde),

- une numération formule sanguine identique à la précédente, sauf en ce qui concerne le nombre des plaquettes (13 800 thrombocytes).

Cette dépression de toutes les lignées avec une lymphocytose évoque une leucémie lymphoïde chronique, d'autant plus que la première ponction sternale montre un secteur médullaire qui est le siège d'une prolifération lymphoïde massive de type leucémie lymphoïde chronique. La myélopofèse résiduelle est extrêmement faible.

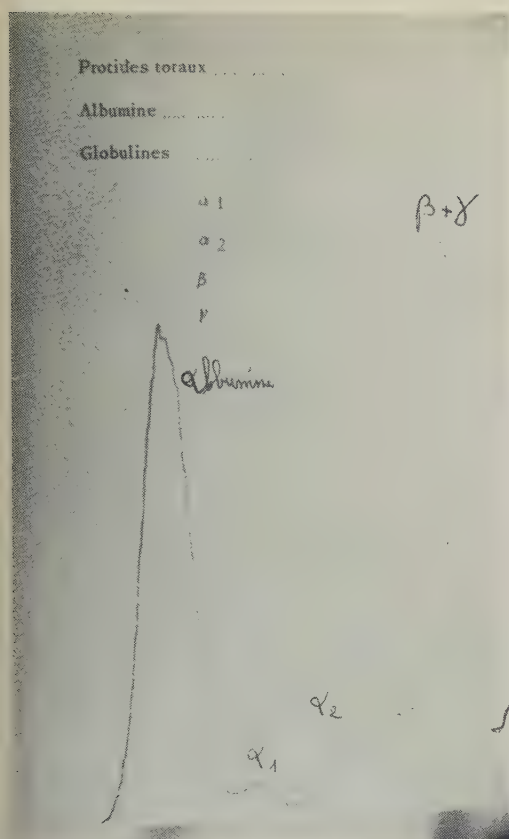
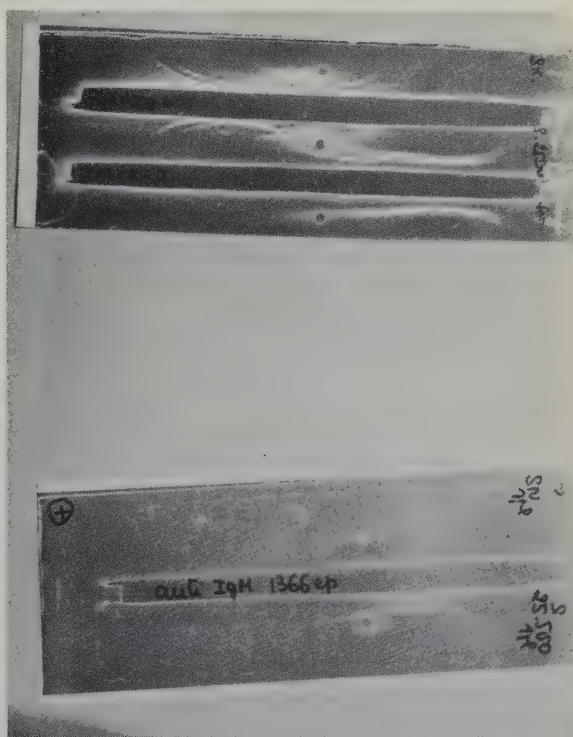


Fig. 1 - Observation n° 2

ELECTROPHORESE DES

PROTEINES SERIQUES



Une étude de la crase sanguine montre une thrombopénie et un déficit global du complexe prothrombique (le taux de prothrombine est de 38 %).

La fibrinémie est normale, les phosphatases acides et alcalines ne sont pas perturbées.

La viscosité sanguine sur sang oxalaté s'élève à 7,9.

L'électrophorèse des protéines a été pratiquée; le chiffre des protides totaux s'élève à 97 g/l, la répartition est la suivante (figure 1) :

- albumine 31,5 %
- alpha 1 - globuline : 2,5 %
- alpha 2- globuline : 8 %
- bloc beta-gamma : 50,5 %
- pic isolé : 7,5 %

L'anémie se répare après plusieurs transfusions.

Au décours du mois de juin, alors que les épistaxis sont importantes et rebelles au traitement symptomatique, Monsieur L... G est adressé à la consultation externe du Professeur J. BERNARD à l'hôpital Saint Louis. L'examen clinique n'a pas varié depuis avril, on note toutefois de nombreuses ecchymoses au quatre membres. Une immunoélectrophorèse est pratiquée par le laboratoire de l'hôpital Lariboisière (figure 2). Elle montre une augmentation des immunoglobulines M, une diminution des immunoglobulines A et des immunoglobulines G; cet examen oriente le diagnostic vers celui de macro-globulinémie de WALDENSTROM. Ces deux examens ont donc permis d'étiqueter cette affection et de faire la différence avec les signes orientant vers une leucémie lymphoïde chronique.

Au cours de cette première hospitalisation le traitement a été le suivant : chloraminophène (CLORAMBUCIL à la dose de trois comprimés par jour, soit 6 mg) des corticoïdes à la dose de 60 mg par jour pendant un mois. Enfin des transfusions de sang frais ont permis de réparer l'anémie.

Vers la fin août 1970, apparaissent brutalement dans le territoire sciatique gauche, de violentes douleurs résistantes aux antalgiques usuels.

A l'examen clinique on ne retrouve pas de signe de Lasègue, pas de signe de la sonnette, ni abolition des réflexes ostéo-tendineux.

La sensibilité est diminuée à tous les modes au niveau du pied gauche, elle est normale au niveau du membre inférieur droit, enfin, on ne retrouve pas de trouble sensitif au niveau du membre supérieur.

D'autre part, une éruption purpurique et vésiculeuse s'est produite au niveau du membre inférieur gauche. L'étude histologique du prélèvement montre une infiltration lymphocytaire, le plus souvent au niveau des adventices capillaires.

Au décours de cette hospitalisation une ponction lombaire a été pratiquée. Le liquide est clair, non hypertendu, son étude cytologique fait apparaître 12 lymphocytes par mm³. L'étude chimique est la suivante : l'albuminorachie s'élève à 1,48 g/l; les autres éléments sont normaux. Les numérations formules sanguines montrent toujours et malgré le traitement une dépression totale des lignées érythrocytaires et granuleuses et une infiltration lymphocytaire massive. Le problème se pose alors de l'indication d'une plasmaphérèse chez ce malade qui a subi depuis 6 mois la chimiothérapie.

Le 9 octobre 1970, à la consultation de Madame BUSSEL, à l'hôpital Saint Louis, l'examen montre un bon état général, bien que le malade signale un prurit au niveau de l'hypochondre droit et des manifestations douloureuses au niveau des orteils et de la cheville gauche à type d'élancement et de coulée froide.

On n'observe ni adénopathie, ni hépto-splénomégalie; l'abdomen est souple et les fosses lombaires sont libres. Au niveau de la main on note une maladie de DUPUYTREN au stade III.

L'examen neurologique montre une force musculaire certes normale aux membres supérieurs, un peu faible au membre inférieur droit. Quant au membre inférieur gauche la force musculaire est nulle au niveau de la loge antéro-externe, très faible au niveau de la loge postérieure. On note une atteinte quadricipitale et une atteinte du moyen fessier. L'amyotrophie du quadriceps gauche, de la jambe gauche, de la loge postérieure des deux bras ainsi que des premiers interosseux des deux mains, est sensible. Ces données cliniques seront confirmées par un examen électrique des muscles.

La sensibilité profonde : on note une perte du sens de position des orteils à gauche, alors qu'il n'y a pas d'anomalie à droite. Les sensibilités thermo-algique et épicritique montrent un niveau lésionnel au genou.

Les nerfs crâniens sont normaux.

Réflexes ostéo-tendineux :

	Membre inférieur droit	Membre supérieur gauche
Rotulien	+	-
Achilléen	+	-
	Membre supérieur droit	Membre supérieur gauche
Bicipital	+	+
Tricipital	+	+
Stylo-radial	+	+
Cubital	-	+

Les réflexes cutanés plantaires sont en flexion, les réflexes cutanés abdominaux sont présents. La recherche d'un syndrome cérébelleux est négative; il n'y a pas de trouble de la coordination.

Examens radiologiques : un cliché osseux thoracique montre des séquelles de fractures pluri-costales; sur le rachis dorso-lombaire on observe des signes d'arthrose étagés avec de nombreux ostéophytes; sur le bassin des signes de coxarthrose bilatérale sont présents. La voûte crânienne est normale; il n'y a pas de lésion osseuse de la base du crâne.

Une lymphographie a été pratiquée en octobre : elle est normale. Une médullographie (Service du Professeur BOUDIN) a été pratiquée : il n'y a pas d'image d'arrêt dans la région lombaire, mais dans la région dorsale haute on note la présence d'un blocage qui pourrait expliquer l'hyper-albuminorachie (une ponction lombaire avec manœuvre de QUECKENSTEDT-STOOKEY a été faite : le blocage n'est pas probant). Des tomographies centrées sur la région dorsale haute montrent de simples lésions arthrosiques.

A l'issue de ce bilan nous sommes donc en présence d'une macroglobulinémie de WALDENSTROM ayant débuté de façon classique, avec toutefois sur le plan prolifératif, une très importante lymphocytose; sur le plan neurologique on peut discuter une localisation de la maladie, une complication vasculaire (en période hémorragique) avec saignements localisés au niveau d'une racine.

Enfin l'amylose ne peut être mise en cause; en effet les signes neurologiques ont débuté très brutalement et ont un caractère localisé.

L'évolution au cours des mois de novembre et décembre 1970 reste stable sur le plan neurologique.

Le traitement du syndrome neurologique s'est borné à l'administration d'antalgiques associé à une vitaminothérapie du groupe B.

C'est une affection intercurrente, une atteinte hépatique avec ictère qui a accéléré l'issue fatale, cette atteinte parenchymateuse ayant entraîné une dépression totale des facteurs de la coagulation; d'autre part la fragilité vasculaire et digestive ayant été sensibilisée par la corticothérapie, le décès de Monsieur L... G. s'est produit dans un tableau d'hémorragie digestive.

oOo

IV - AUTRES OBSERVATIONS

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Nous avons donc exposé le cas de deux dysglobulinémies qui présentent certes, les signes classiques de ces affections, mais qui sont particulières sur le plan de l'évolution neurologique.

Dans la première observation c'est l'atteinte récurrentielle qui est la première en date. Celle-ci est en rapport avec une compression par une prolifération lympho-plasmocytaire au niveau du médiastin; ensuite sont apparues les manifestations périphériques classiques à type de multinévrites.

Dans la seconde observation, la macroglobulinémie de WALDENSTROM a revêtu un aspect plus classique, les troubles neurologiques ayant été secondaires. Toutefois l'apparition brutale des signes a fait envisager une complication hémorragique au niveau des racines distales, mais les signes déficitaires du membre supérieur ne peuvent être rattachés à la même cause. Nous ne pouvons toutefois qu'envisager des hypothèses, car les vérifications anatomiques de ces deux observations n'ont pu, hélas, être faites.

Dans la littérature, les vérifications pratiquées montrent dans un premier cas une infiltration lymphoplasmocytaire sur tout le névraxe (il s'agissait d'une multinévrite) dans un second, une infiltration péri-vasculaire lymphocytaire au niveau de la dure mère (BASCH). Ces infiltrats ont le plus souvent une topographie vasculaire et les cellules ganglionnaires ne sont pas modifiées. Toutefois en aval, des signes de radiculite chronique avec atrophie de quelques ramusculs peuvent être observés. D'exceptionnelles formes anatomiques avec atteinte rachidienne et tassements multiples ont été décrites.

D'autres traductions anatomo-pathologiques sont mises en évidence : elles sont polymorphes et parfois, lorsque le cas est simple, elles nous montrent une amylose ou une infiltration cellulaire dont le rôle mécanique peut être démontré. Mais parfois le cas est

plus difficile et dans l'observation de CROW-SILVERSTEIN où un syndrome du canal carpien a été décrit, une infiltration des gaines synoviales est notée, celle-ci comprimait les nerfs. Quant à l'amyloïdose nerveuse, déjà rare lors de la maladie amyloïde, elle est rarissime au cours des dysglobulinémies. Dans un cas de macroglobulinémie, on a observé des lésions dégénératives accompagnées de plage de substance amorphe engainant les vaisseaux. Ailleurs comme nous l'avons déjà signalé, une infiltration spécifique est observée (au cours du myélome elle est exceptionnelle) dans la macroglobulinémie de WALDENSTROM elle est de type lymphoplasmocytaire. Les lésions dégénératives non spécifiques se traduisent par une altération des fibres myélinisées, puis à un stade ultérieur, une dégénérescence wallérienne et enfin une chromatolyse.

De nombreux auteurs ont observé ces manifestations et Monsieur GARCIN écrivait en 1962, au sujet des névrites au cours du myélome, que "dans cette maladie néoplasique à détermination osseuse, cette affection peut réaliser une atteinte des racines par divers mécanismes, tout d'abord compression par infiltrat en coulée péri-veineuse, ensuite lésions dégénératives des nerfs et des racines, comme dans les autres manifestations périphériques néoplasiques".

Dans 80 % des cas, les douleurs ont un type osseux, mais souvent elles prennent un caractère radiculaire atteignant les membres supérieurs, le thorax et les lombes. Des sciatalgies brutales et souvent bilatérales peuvent préfacier le premier stade de l'atteinte motrice. Ailleurs on note des lésions osseuses au niveau du trou de conjugaison, l'affaissement vertébral agissant directement sur les racines. Les infiltrats ou tumeurs plasmocytaires réalisent des atteintes tronculaires ou radiculaires, ou des compressions extra-médullaires. Lorsque les paires crâniennes sont atteintes, le mécanisme le plus fréquemment rencontré, est le processus infiltratif. Les autres mécanismes réalisent des lésions dégénératives des nerfs périphériques (DAVIDSON, BALSER, SCHEINKER,) (BOUDIN, PEPIN, BRION). Ce sont des névrites qui se constituent pendant des mois et des années et qui sont la seule manifestation d'un myélome latent, pauci-symptomatique. Elles débutent par des paresthésies distales et évoluent vers l'atteinte motrice. Ces paresthésies atteignent le membre supérieur, soit globalement, soit sont localisées le long d'un tronc nerveux (paresthésies du bord cubital); ce sont des fourmillements, des piqûres, parfois des brûlures, ces paresthésies sont spontanées ou déclenchées par des mouvements. Il est assez fréquent qu'elles constituent les seuls troubles sensitifs.

Par contre, les douleurs manquent rarement; elles sont très caractéristiques de l'atteinte neurologique (sciatalgies ou douleurs cubitales) elles prennent même parfois l'allure de décharge, mais l'intensité de la douleur peut être plus variable et dans certains cas, elle revêt l'aspect de l'endolorissement arthrosique.

Les troubles de la sensibilité objective sont fréquents, tout d'abord en ce qui concerne la sensibilité superficielle, la baisse de celle-ci à tous les modes est plus fréquente que l'anesthésie complète, elle se voit dans 25 % des cas et elle a la même topographie que les paresthésies. Un fait capital pour le diagnostic différentiel : elle n'est jamais dissociée. Quant à la sensibilité profonde, son déficit intéresse les mêmes territoires et on note fréquemment la perte de la sensibilité au diapason ou l'impossibilité de reconnaître la position d'un orteil dans l'espace.

Les troubles de la motricité sont constants, ils apparaissent en règle après les troubles sensitifs, c'est une parésie des membres et du tronc, entraînant un trouble de la statique précoce et une dyspnée (Mlle L... présentait dès le début ces symptômes). Certains groupes sont atteints électivement, ainsi la dorsi-flexion et la flexion plantaire ou bien la préhension d'objets fins par les doigts. SCHEINKER a observé de véritables paraplégies flasques.

Les troubles de la trophicité musculaire sont dans ce cadre très fréquents et l'amyotrophie atteint en particulier, au niveau des mains les interosseux thénariens et hypothénariens, réalisant dans ce cas des pseudo-aspects de paralysie cubitale. Enfin, un véritable syndrome du canal carpien a été observé (thèse de COMBY); il s'agit de paresthésies de la face palmaire des quatre premiers doigts de la main, augmentant à la pression du canal carpien et s'accompagnant d'une hypoesthésie de la pulpe des doigts.

Une atteinte de la main, type ARAN-DUCHENNE, peut se voir avec atrophie de l'éminence thénar, perte de l'opposition du pouce, atrophie des interosseux, fasciculations fréquentes.

Dans une autre observation, un syndrome de la queue de cheval est décrit avec paraplégie flasque, anesthésie en selle et rétention vésicale; la ponction lombaire montre une dissociation albumino-cytologique et l'opacification médullaire élimine une compression.

Enfin les formes polynévritiques réalisent le tableau classique pur avec polyradiculonévrite, dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien et aréflexie ostéo-tendineuse.

L'évolution de ce syndrome neurologique se fait vers l'aggravation et l'on trouve décrits cinq cas d'exitus par paralysie des muscles respiratoires. Parfois l'évolution marque un temps d'arrêt, véritable rémission et on a même pu observer la régression des signes.

Bien que plus fréquentes, (les manifestations neurologiques avaient été décrites par BING et NEEL en 1936, avant l'individualisation de la maladie) les neuropathies de la macroglobulinémie de WALDENSTROM, sont comparables à celles du myélome, toutefois

le mécanisme par compression est exceptionnel. Quels sont les aspects réalisés ? De rares observations exposent l'atteinte isolée élective d'un nerf. Mais plus fréquemment, il s'agit d'une polynévrite et nous retrouvons l'atteinte classique sensitivo-motrice, avec amyotrophie, troubles des réflexes et troubles de la sensibilité précédant l'atteinte motrice. De même on peut observer le tableau d'une multinévrite qui, si l'évolution de la maladie est assez longue, pourra même atteindre les nerfs crâniens. Il est aussi fréquent d'observer une amyotrophie type ARAN-DUCHENNE.

LOGOTHETIS publie l'observation d'un homme de 50 ans atteint d'une maladie de WALDENSTROM, qui présentait des douleurs à la racine des membres, une anesthésie en selle, une parésie des muscles fessiers et de la loge postérieure de la cuisse, des fasciculations et des fibrillations dans les territoires atteints (syndrome de la queue de cheval).

L'examen du liquide céphalo-rachidien est moins perturbé que dans le myélome, tout au moins sur le plan de l'albuminorachie et des chiffres de 60 à 80 g/l sont plus fréquemment retrouvés.

Les manifestations neurologiques du myélome et de la macroglobulinémie de WALDENSTROM sont donc superposables sauf sur un point : les phénomènes compressifs par tumeur osseuse sont très fréquents dans la maladie de KAHLER alors qu'ils sont exceptionnels dans la macroglobulinémie. Quoiqu'il en soit, ils se traduisent toujours par une polynévrite ou une multinévrite des membres avec troubles des réflexes, amyotrophies et parfois fasciculation. Le pronostic de ces deux dysglobulinémies se trouve aggravé par ces manifestations, car elles rendent grabataires un malade déjà très atteint sur le plan général par l'affection causale.

Ce groupe d'affection atteignant une population soumise à de nombreux autres stress physio-pathologiques, la part entre l'atteinte neurologique due aux dysglobulinémies et les résultats d'une atteinte vasculaire ou arthrosique, est très difficile à faire. Toutefois le neurone périphérique peut présenter des lésions de para-amylose ou encore on peut incriminer la compression directe sur les filets nerveux, soit par des amas cellulaires, soit par des infiltrats. D'autres théories sont fondées sur la compression nerveuse par les vaisseaux qui véhiculent un sang de composition physico-chimique modifiée ou bien par la compression des vaisseaux eux-mêmes entraînant une ischémie du nerf.

L'infiltration cellulaire myélomateuse ou lympho-plasmocytaire peut atteindre aussi les enveloppes nerveuses et induire une dégénérescence sous-jacente.

Mais lorsque les lésions anatomiques ne sont pas spécifiques, il faut alors effectuer un rapprochement avec les polynévrites d'origine para-néoplasique. On envisage les vastes problèmes des dégénérescences tardives du système nerveux que l'on peut observer chez un sujet ayant dépassé la cinquantaine. Il est malgré tout peu probable que l'on entre dans le cadre d'un ensemble de faits qui accompagnent les affections malignes, c'est alors qu'apparaissent les notions de sécrétion de la para-protéine par le clone cellulaire vicié et de son action toxique sur le métabolisme de la cellule nerveuse. Dans le cadre biochimique on peut aussi envisager le déficit en co-carboxylase (ENDTZ) qui est mis en évidence par l'étude de la pyruvicémie après surcharge en glucose. Cette étude a été effectuée chez un malade atteint de macroglobulinémie de WALDENSTROM qui présentait une neuropathie symétrique des quatre membres. L'épreuve de pyruvicémie après surcharge glucosée et le traitement à base de vitamine B1 ont mis en évidence un trouble métabolique glucidique au stade de l'acide pyruvique. Le rapport entre ce trouble métabolique et la polynévrite est discuté, mais néanmoins, il a pu être accepté comme pathogénie éventuelle de certaines neuropathies chez des malades atteints de néoplasie et de myélome multiple.

Par ailleurs, il ne faut pas perdre de vue que ces deux affections sont une déviation d'un processus immunologique, et que ces globulines anormales peuvent avoir une action sur un tissu dont le métabolisme est très actif, comme le tissu nerveux.

V - THERAPEUTIQUE

La thérapeutique permet actuellement d'enregistrer des progrès. En ce qui concerne le myélome on peut déjà obtenir, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique, une amélioration nette. Malgré tout cette affection reste constamment fatale, à brève échéance.

Les principaux médicaments utilisés sont tout d'abord une moutarde azotée, synthétisée en 1933 par BERGEL et STOCK. C'est une molécule relativement simple, un acide aminé (la phénylalanine) et une fraction terminale toxique. Son action se situe au niveau des liaisons hydrogènes qui unissent les hélices d'acide désoxyribonucléique, dont elle empêche la duplication. La posologie de ce médicament (MELPHALAN) se situe à 5 mg par jour en traitement continu, tout en surveillant très attentivement la numération formule sanguine, la dose étant ensuite adaptée en fonction des résultats de celle-ci. Le traitement sera arrêté si le chiffre des leucocytes est inférieur à 2.000 et si le chiffre des thrombocytes ne dépasse pas 100.000. Le relai sera pris par la corticothérapie à des doses de 60 à 80 mg selon le cas particulier. L'efficacité du traitement se juge sur la clinique : diminution des douleurs, la régression des images radiologiques est exceptionnelle; sur la biologie: le taux de paraprotéine devant avoir diminué d'au moins 30 % par rapport au chiffre initial.

La CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN x) est également une moutarde à l'azote, elle a une action plus variable sur le myélome. Les dossiers du traitement d'attaque sont de 100 à 200 mg. par jour jusqu'à un total de 6 à 10 g., puis le traitement d'entretien est de 200 mg. tous les deux ou trois jours.

La corticothérapie sera indiquée si l'altération de l'état général est intense ou si le MELPHALAN a entraîné une dépression de la formule sanguine. Elle est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale majeure.

Si la preuve d'une atteinte neurologique par compression est apportée, la chirurgie peut être indiquée. Dans ce cas une laminectomie ou une intervention de décompression peut amener des résultats inespérés. Dans les autres manifestations neurologiques les vitamines du groupe B trouvent une indication car elles entrent dans le métabolisme des cellules nerveuses et elles ont par ailleurs un effet antalgique indéniable. Par contre les antalgiques usuels sont inefficaces et rapidement il faut employer les antalgiques majeurs.

Dans la macroglobulinémie de WALDENSTROM, les traitements proposés visent à entraîner, les uns une dépression du clone cellulaire responsable, les autres à fluidifier la masse sanguine.

Pour ce faire on emploie le CLORAMBUCIL (CHLORAMINOPHENE) ou la CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN). La posologie dans les deux cas est assez faible : 2 à 6 mg dans le cas de CLORAMBUCIL, 50 à 60 mg en ce qui concerne la CYCLOPHOSPHAMIDE. Ces doses n'ayant que peu d'incidence sur la formule sanguine, elles peuvent être poursuivies assez longtemps.

Les plasmaphérèses trouvent leur indication lorsque les manifestations névritiques et les hémorragies importantes apparaissent. C'est une soustraction du plasma du malade; son intérêt majeur est sa rapidité d'action.

Le traitement des manifestations neurologiques est superposable à celui que nous avons envisagé dans le cas de la maladie de KAHLER.

Les résultats sont malgré tout encourageants, car ils permettent d'obtenir des améliorations tant sur le plan clinique que sur le plan hématologique, mais nous sommes encore assez démunis en ce qui concerne les syndromes algiques et neurologiques.

VI - CONCLUSIONS

A l'issue de cette étude nous sommes amenés à faire un parallèle entre nos deux observations et celles déjà publiées dans la littérature. Il apparaît alors que les manifestations nerveuses périphériques regroupent la majorité des cas de syndrome neurologique. Elles sont parfois les premières manifestations de la maladie à apparaître, elles dominent fréquemment toute l'évolution car elles aggravent le pronostic. Exceptionnellement elles ont pu être mortelles par atteinte des muscles respiratoires. Dans notre première observation la dyspnée et la paralysie de l'hémi-diaphragme gauche en donnent une illustration.

Ailleurs les manifestations neurologiques apparaissent nettement comme une complication. Elles sont alors secondaires à un tassement, à une fracture ou à une prolifération tumorale localisée, nous y ajouterons dans le cas de la macroglobulinémie de WALDENSTROM, la possibilité d'hémorragies dans les enveloppes péri-nerveuses.

Primitives ou secondaires, il ne faut pas méconnaître le rôle toxique de la dysglobuline, pour un tissu nerveux.

Le fait que ces neuropathies peuvent être primitives, doit entraîner le réflexe de demander, devant une polynévrite apparaissant au delà de 50 ans, un certain nombre d'examens complémentaires, surtout si la preuve d'une autre étiologie n'est pas apportée. Ces examens sont simples: une vitesse de sédimentation, une numération formule sanguine, une électrophorèse des protéines et si celle-ci est perturbée, une immuno-électrophorèse permettra d'étiqueter la dysglobulinémie éventuelle.

Quant aux hypothèses pathogéniques elles sont encore nombreuses et l'on a pu constater que pour un même malade plusieurs explications pouvaient être fournies. Comme dans toutes les maladies à déterminisme cellulaire bien des mystères subsistent,

Ils ne pourront être éclaircis que par un travail d'équipe.

Le traitement donne actuellement des résultats encourageants mais on ne peut encore parler de rémission à long terme.

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. TURIAF

Vu le Doyen de la Faculté
BICHAT-BEAUJON

Pr. BAUMANN

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - AARSETH, OFSTADT, TORVIK

Macroglobulinémie de Waldenstrom : 1 cas avec syndrome hémolytique et atteinte du système nerveux.
Acta Medica Scan. 169, p.691 à 699.

2 - AGUAYO, THOMPSON, HUMPHREY

Multiple myeloma with polyneuropathy and osteosclerotic lesions.
Jour. Neur. et Neurosurg. et Psych. 2755, p.566, 1964

3 - BASCH A.

A propos de 42 observations de macroglobulinémie de Waldenström.
Thèse Médecine, Paris 1966

4 - BERLIN

A case of myelomatosis with symptoms from the nervous system.
Acta Medica Scan., 156; p.168, 1948

5 - BERNARD J., SELIGMANN M. et D'ANON F.

Essai de traitement de 21 malades atteints de myélome ou de macroglobulinémie par le Melphalan.
Nlle Rev. Franc. d'hémato. 1963, 3, 159

7 - BETUEL

Etude statistique de quelques aspects de dysprotéinémies
Thèse Lyon 1959

BING et NEEL

2 cases of hyperglobulinemia with affection of the central nervous system on a toxic infection basis.
Acta Medica Scandin. 88, p.492, 1936

BOTHIER F.

Considérations cliniques et cytologiques à propos de 20 observations de macroglobulinémie
Sang 1960, 31, 405

- BOUDIN G., PEPIN B., BRION M.

Neuropathies dégénératives et myélomes.
Bull. et Mem. Soc. Med. des Hop. de Paris.

- CLAUVEL J. P.

Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique IgG ou IgA en dehors d'une maladie de Kahler
Thèse Médecine, Paris 1968

- COMBY J.

Syndrome du canal carpien et myélome.
Thèse Médecine, Lyon 1966

- DAVIDSON, BALSER

Myeloma and its neural complications.
Arch. Surg., 35, p.913 à 936, 1937

- DERYCKE C., FINE J. M., BOFFA G. A.

Dysglobulinémies essentielles chez les sujets âgés.
Nlle rev. Franc. Hémat. 5, 729, 1965

- DRY Mme

Complications nerveuses des dysglobulinémies
Prog. Med. Paris 904, p.477 à 478, 1962

- ENDTZ D.

Sur l'origine d'une polyneuropathie dans un cas de macroglobulinémie de Waldenström.
Presse Med. 68, 56, p.2181, 2183, 1960

- ESPERSSON J.

Contribution à l'étude des neuropathies dégénératives du myélome.
Thèse Médecine Paris 1962

18 - FINE J.M.

Aspect actuels du diagnostic des dysglobulinémies
Transfusions 10, 157, 1967

19 - GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P.

Névrites dysglobulinémiques
Presse Med. 70, 1, p.111, 1962

20 - LE BEUX Y., GANTER P.

Etude histopathologique et cytologique de la maladie de
Waldenstrom. A propos de 8 cas de macroglobulinémie.
Ann. Ana. Path. 8, 377, 1963

21 - LOGOTHETIS, SILVERSTEIN, COE

Manifestations neurologiques au cours de la macroglo-
bulinémie de Waldenström.
Arch. Neurol., 3, p.564-573, 1960

22 - MENACHE Mile

Action des macroglobulines de la maladie de Waldenstrom
sur la coagulation. Etude in vitro.
Sang 31, 529, 1960

23 - MICHON P., STREIFF F.

Macroglobulinémie de Waldenström
Masson Paris 1959

24 - NERSON P.

Contribution à l'étude des manifestations neurologiques péri-
phériques au cours des dysglobulinémies
Thèse Médecine, Lyon 1968

25 - NICK, CONTAMIN, BRION, GUILLARDE

Macroglobulinémie de Waldenström avec neuropathie
amyloïde.
Rev. Neurol. 109, n1, p.21,30

26 - NOGAARD

Recherche sur l'évolution pré-clinique du myélome
Acta Med. Scan. 176, 137, 1964

27 - OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., DENIZET D.

Myélome, macroglobulinémie, dysglobulinémies voisines.
Masson 1961

28 - ROGE

Neuropathies dysglobulinémiques
Vie Med. 42, p. 721, 725, 1961

29 - SELIGMANN M., DANON F., MIHAESCO C., FUDENBERG H.H.

Immunoglobulin abnormalities in families of patients with
Waldenström's macroglobulinemia
Am. Jour. of Med. 43, 66, 1967

30 - SELIGMANN M., AMIEL J.L., LIEVRE A., BERNARD J., PEQUIGNOT H.

Comment peut on traiter le myélome multiple et les autres
dysprotéïnémies ?
Press. Med. 1965, 9, p. 131, 138

31 - VICTOR, ADAMS, BANKER

La neuropathie du myélome multiple
Jour. de Neurol. et de Neurosurg. 21, n° 2, 73 à 88, 1958

32 - WALDENSTROM J.

Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with
fibrinogenopenia. A new Syndrome.
Acta Med. Scan. 117, p. 216, 247, 1944

